

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 1048

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise FELIX

Née le 22 Décembre 1935, à Combs-la-Ville - 77

Présentée et soutenue publiquement le

197

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME DE LYELL
(EPIDERMOLYSE CUTANEE)

*

A PROPOS D'UN CAS

Président : M. GOSSET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise FELIX

Née le 22 Décembre 1935, à Combs-la-Ville - 77

Présentée et soutenue publiquement le

197

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME DE LYELL
(EPIDERMOLYSE CUTANEE)

*

A PROPOS D'UN CAS

Président : M. GOSSET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970

RECEIVED BY THE LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

11125

11125

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

DE

PAR

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU SYNDROME DE L'YEL

LEPIDERMOLYSE CUTANÉE

A PARIS



LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY
LEIDEN

A MES PARENTS

*Pour tous les sacrifices si tendrement
consentis.*

Toute mon affection, toute ma gratitude.

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

Professeur de la Chaire de Clinique Chirurgicale
à l'Hôpital Saint-Antoine
Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence du jury de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE GUILMET

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Toute notre gratitude. Toute notre respectueuse reconnaissance pour son enseignement.*

A MADAME LE DOCTEUR PROCHIAANTZ

Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse sympathie.

INTRODUCTION

Le « syndrome de Lyell » est une maladie d'individualisation relativement récente si l'on considère que ce n'est qu'à la suite de la publication de quatre observations d'épidermolyse nécrosante suraiguë par Lyell, en novembre 1956, que les observations de ce type de symptômes se sont multipliées. Actuellement, si les signes cliniques sont assez bien connus, le mystère reste entier en ce qui concerne l'étiopathogénie : allergie ? déficit enzymatique congénital ?

Notre thèse n'a pour but que de présenter une observation typique, puisque le syndrome de Lyell donne classiquement au malade l'aspect d'un grand brûlé, d'un écorché vif et que, précisément, notre observation est celle d'une jeune femme de vingt-sept ans qui a été adressée par son médecin traitant à l'Hôpital Claude-Bernard pour un exanthème scarlatiniforme rapidement généralisé et qu'elle fût ensuite transférée dans le Service des Brûlés de Monsieur le Professeur Baux, à l'Hôpital Saint-Antoine.

Nous suivrons le plan suivant :

- 1) Historique.
- 2) Observation personnelle
- 3) Etude clinique, biologique et anatomo-pathologique.
- 4) Etiopathogénie.
- 5) Diagnostic différentiel et nosologique.
- 6) Traitement.
- 7) Conclusions.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

C'est en novembre 1956 qu'Alan Lyell individualisa l'affection qui porte son nom, en rapportant quatre observations cliniquement comparables. Il s'agissait d'adultes ayant présenté une éruption érythémato-bulleuse généralisée aboutissant de façon suraiguë à un décollement épidermique massif et à l'exfoliation de vastes lambeaux de peau qui mettait à nu le derme et donnait l'impression que le malade avait été ébouillanté ou échaudé. L'état général était gravement atteint. Les muqueuses étaient elles aussi touchées. Dans deux de ces cas, au moins, Lyell suspecta le rôle toxique de médicaments (poudre de Dover et aspirine chez une malade ; prise de butazolidine dans un autre cas) et c'est sans doute ce qui l'incita, avec les lésions histologiques caractéristiques — les cellules du revêtement épithélial étaient aplaties, avec un cytoplasme sombre et éosinophile et un noyau pycnotique, alors que le derme était pratiquement intact — à proposer pour ce syndrome le nom de « Toxic Epidermal Necrolysis ».

Depuis, le nombre d'observations de ce type s'est multiplié, mais antérieurement, on trouve, dans la littérature, des faits semblables.

- 1880. — Nodet isole le « pemphigus aigu fébrile ».
- 1919. — Brocq établit la classification des affections bulleuses et décrit le « pemphigus aigu ou subaigu malin à bulles extensives »

qui s'accompagne presque toujours de fièvre. Les décollements épidermiques sont de plus en plus vastes, extensifs ; ils laissent à nu des surfaces d'un rouge vif, excoriées, sanguinolentes, fort douloureuses et dont l'issue est presque toujours fatale.

- 1922. — Stevens et Johnson (deux pédiatres américains) isolent un syndrome associant bulles cutanées, atteinte des muqueuses, graves lésions oculaires et altération sévère de l'état général. Ce syndrome peut être identifié à « l'ectodermose érosive pluri-orificielle » décrite en 1916 par Rendu et Fiessinger.

- 1939. — Description par R. Debré, Lamy et Lamotte « d'un cas d'érythrodermie avec épidermolyse » chez un enfant de douze ans. Cette observation de nécrose épidermique respectant le derme et entraînant un décollement sous-épidermique, peut être considérée comme l'observation princeps qui porte actuellement le nom de « syndrome de Lyell ». Trois ans plus tard, les mêmes auteurs en décrivent deux autres cas.

- 1959. — Soltermann, à propos d'une observation comparable à celles de Lyell, propose d'appeler ce syndrome « Epidermolysis necroticans combustiformis » et considère ce syndrome comme une allergodermie intense.

Bien que le nombre de cas reconnus augmente chaque année, ce syndrome soulève toujours des discussions cliniques, anatomo-pathologiques, nosologiques et surtout étiopathogéniques.

CHAPITRE II

OBSERVATION PERSONNELLE

Alors que Madame B..., vingt-sept ans, était traitée pour une infection gynécologique, par un vaccin antipyogène, à raison d'une injection intra-musculaire par jour.

- **Lundi 27 janvier 1969**

Après la troisième injection, apparition :

- d'un fébricule à 38° ;
- avec céphalée ;
- toux légère.

Le médecin consulté prescrit du sultirène.

- **Jeudi 30 janvier 1969**

Cet état pseudo-grippal persiste. La toux entraîne quelques vomissements et les règles surviennent avec une semaine d'avance.

- **Vendredi 31 janvier 1969**

Au lever, la malade remarque l'existence d'une éruption faite de taches érythémateuses, punctiformes au niveau de la face.

Le médecin consulté fait arrêter le vaccin antipyogène et le sultirène.

Le soir, il s'agit de plaques disséminées au niveau de la face, du cou et des épaules. La malade frissonne pendant une heure environ.

- **Samedi 1^{er} février 1969**

L'éruption s'est étendue au niveau des membres inférieurs. Là où elle est d'abord apparue, elle devient confluyente et légèrement prurigineuse.

Nouveau frisson vers 17-18 heures.

• **Dimanche 2 février 1969**

L'éruption atteint les pieds. Elle est extrêmement prurigineuse.

• **Lundi 3 février 1969**

Température à 39°-40°.

Le prurit disparaît, sauf au niveau des mains. Il est remplacé par une sensation de brûlure. Des vésicules apparaissent au niveau de la cavité buccale, la gorge devient douloureuse.

Son médecin la fait admettre à l'Hôpital Claude-Bernard où l'interne de garde note :

- pouls : 120 ;
- température : 40° en plateau ;
- vomissements.

Examen :

- exanthème scarlatiniforme généralisé respectant le pourtour buccal et narinaire, touchant paumes et plantes. Cuisant ;
- paupières œdématisées ;
- petite toux sèche ;
- pas de splénomégalie, pas d'adénopathie ;
- cœur, poumons : R.A.S. ;
- langue saburrale ;
- gorge très rouge.

Ce qui fait évoquer :

- la scarlatine ;
- une érythrodermie toxique plus vraisemblable (vaccin antipyogène, sultirène).

Antécédents :

- Maladies éruptives de l'enfance :
 - rougeole ;
 - rubéole ;
 - varicelle ;
 - pas de scarlatine.
- « Paratyphoïde » à l'âge de huit ans.

• **4 février 1969**

A l'examen :

- pouls : 110 ;
- température : 40° ;
- T.A. : 11-6.

L'éruption est évidente :

- A la face, il n'existe pas d'intervalle de peau saine, mais elle est moins marquée au niveau du pourtour narinaire et buccal :

- elle est très douloureuse, à type de brûlure ;
 - avec augmentation de la chaleur locale ;
 - elle ne s'efface pas à la pression.
- Sur le tronc, les membres, et en particulier les membres inférieurs, il s'agit de papules ortiées, érythémateuses, confluentes par endroits, mais laissant entre elles des intervalles de peau saine.
- À 9 heures, apparaissent quelques vésicules sur le bras gauche.
- L'examen de la cavité buccale montre une muqueuse très rouge.
 - Les conjonctives sont rouges et douloureuses.
 - La palpation des aires ganglionnaires est difficile, car le moindre attouchement entraîne de violentes douleurs ; toutefois, il n'y a plus d'adénopathie évidente en dehors de quelques ganglions inguinaux.

Examen cardiaque : normal :

- rythme rapide ;
- bruits du cœur normaux ;
- pas de bruit surajouté.

Examen pulmonaire : normal (pas de foyer, pas d'épanchement).

Examen abdominal : abdomen souple, dont la palpation est également douloureuse. Il ne semble pas y avoir ni gros foie, ni grosse rate.

En conclusion : les caractères de l'éruption, les circonstances d'apparition rendent l'intoxication médicamenteuse très probable. Il est impossible de savoir si le sultirène ou le vaccin antipyogène en est la cause. Par contre, l'existence de bulles montre la gravité de l'atteinte. Le tableau réalisé est celui de la grande épidermolyse cutanée ou syndrome de Lyell.

Examens complémentaires :

- Sang :
 - Na : 152 mEq ;
 - K : 3,3 mEq ;
 - Cl : 101 mEq ;
 - protides : 55 g/l ;
 - hématoците : 40 % ;
 - urée : 0,50 g/l ;
 - glycémie : 1,05 g/l.
- Urines :
 - Na : 74 mEq ;
 - K : 170 mEq ;
 - albumine : < 0,10 ;
 - urée : 35 g % ;
 - sucre : 0 ;
 - densité : 1032.

- Numération :
 - globules rouges : 4.600.000 ;
 - globules blancs : 10.100 ;
 - poly. neutro. : 74 % ;
 - lymphocytes : 23 ;
 - monocytes : 3.
- Culture du prélèvement de gorge : streptocoque non hémolytique.

Traitement :

- 2,500 l glucosé 5 % ;
 - 300 mg hémissuccinate d'hydrocortisone ;
 - 2 ampoules de multergan ;
 - kamicétine : 1,50 g.
- Pansement local : biogaze sur pratiquement tout le corps, sauf à la face.
Yeux : compresses d'eau distillée.

• 5 février 1969

Les vésicules se sont considérablement étendues, en particulier au dos, mais aussi au tronc, aux membres. Le signe de Nikolski est présent. L'existence d'un syndrome de Lyell est évidente.

Traitement :

- 3,500 l glucosé isotonique ;
 - 10,5 g ClK ;
 - 7 g ClNa ;
 - 500 ml sang ;
 - 1 ampoule de soludécadron.
- Soins de bouche (hextril, mycostatine).

• 6 février 1969

Pas d'extension notable. Néanmoins, il existe une large bulle à la racine du membre inférieur droit. La lyse épidermique est totale au niveau du dos.

• 7 février 1969

Etat local identique, mais la malade accuse :

- des vertiges surtout après sédol ;
 - des cauchemars ou plutôt des hallucinations (vision de souris noires grim pant sur le mur) ;
- faisant discuter le rôle des corticoïdes qui sont diminués.

• 8 février 1969

L'état du dos est inchangé, mais la face antérieure du thorax, de l'abdomen, des membres inférieurs est moins rouge, moins douloureuse. Par contre, apparition d'une plaque érythémateuse à la face interne des cuisses où l'éruption était restée discrète.

Dans la nuit précédente, la malade a présenté une désorientation temporo-spatiale avec de l'angoisse. Les manifestations psychiques sont, dans l'ensemble, moins marquées que la veille ; elles s'accompagnent volontiers d'une contraction involontaire des muscles du pied, à type de ressaut violent, avec paresthésies distales (sensation d'aiguilles entrant dans le pied). Parfois, ces manifestations sont généralisées avec une sensation de fourmillements prédominant aux extrémités.

- 10 février 1969

La persistance des troubles psychiques a fait remplacer le sédol par du palfium.

Les soins locaux sont toujours faits de pansements quotidiens de biogaze.

- 11 février 1969

Les troubles psychiques ont pratiquement disparu. On note un « ronflement » probablement dû à l'œdème des muqueuses.

Après un entretien téléphonique avec un service de brûlés, on décide de changer les pansements tous les quatre jours.

Le prélèvement d'une phlyctène permet d'isoler un staphylocoque blanc.

- 12 février 1969

Clocher fébrile à 39°8, mais les hémocultures pratiquées resteront stériles.

- 13 février 1969

Une odeur nauséabonde fait renouveler les pansements. Une demi-ampoule de dolosal et une ampoule de chlorhydrate en plus du palfium habituel ne parviennent pas à contrôler la douleur pendant le changement de pansements qui durera quatre heures.

Les prélèvements de vésicules mettent en évidence des cocci Gram +, en chaînettes.

- 14 février 1969

On envisage le transfert de la malade dans un service spécialisé de brûlés.

- 15 février 1969

A l'examen O.R.L., on note :

- exanthème avec placards érosifs de la muqueuse nasale desséchée ;
- cavum et pharynx rouges, non érosifs, sécrétions peu augmentées ;
- pas de trouble respiratoire ; pas d'obstruction des voies respiratoires supérieures.

• 18 février 1969

Bain sous anesthésie générale.

- Sur la face : surface découverte ressemblant à une brûlure du deuxième degré, respectant le front et la région temporale suivant une ligne allant du coin externe de l'œil au lobule de l'oreille.
- Cou : entièrement découvert.
- Membres supérieurs : les régions antérieures sont découvertes à 100 %. L'épiderme s'en va comme un gant.
- Membres inférieurs : même remarque.
- La face antérieure du thorax et de l'abdomen est érythémateuse.
- Le dos est complètement découvert.

Tableau des surfaces « brûlées » :

— Tête	5
— Cou	2
— Tronc	15
— Bras	8
— Avant-bras	6
— Main	5
— Fesse	10
— Cuisse	19
— Jambe	14
— Pied	7

Total : 91 % (premier degré)

Les prélèvements effectués mettent en évidence :

- Pus du cou :
 - *Proteus vulgaris* ;
 - *Klebsiella* ;
 - staphylocoques pathogènes.
 - Pus du visage : mêmes germes que pour le pus du cou.
- L'antibiogramme pratiqué montre la sensibilité des trois germes à :
- céphalotine (keflin) ;
 - céphaloridine (céporine) ;
 - streptomycine ;
 - gentamycine (gentalline).

Réanimation prescrite :

- 1,500 l albumine diluée ;
- 1,500 l glucosé 10 % ;
- 15 unités d'insuline ;
- 8 g ClNa ;
- 3,75 g ClK ;
- 500 ml sang ;

	4.2.69	6.2.69	8.2.69	10.2.69	11.2.69	12.2.69
<u>Sang</u>						
Hématocrite en %	40 %	43 %	43 %	41 %	43 %	
pH	7,46		7,49	7,41		
CO2 total en mEq	51 vol = 22,9 mEq		44 vol = 19,8 mEq	48 vol = 21,6 mEq		21,5 mEq
pCO2 en mm Hg	32		26	33		
Cl ⁻ en mEq	101	100	100	100	97	96
Na ⁺ "	152	135	136	138	137	131
K ⁺ "	3,3	4,8	4,8	4,5	5,4	3,9
Protides (g/l)	55	62	60	53	68	55
Urée (g/l)	0,50	0,25	0,20	0,20	0,35	
<u>Urines</u>						
Densité	1032	1015	1010	1009	1015	1021
Albumine g °/°°	0,10	0,15	0	0	0,10	0,30
Glucose	0	0	+	+	+	+
Acétone	0	0	0	0	0	0
Na mEq/l	74	1	2	1	29	8
K "	170	25	28	27	23	77
Urée g/l °/°°	35	16,50	7,50	9	8,50	21
Diurèse	700 ml		1,900 l	2,300 l	1700 ml	750 ml

	H E M O G R A M M E			
	4.2.69	18.2.69	20.2.69	21.2.69
<u>Globules rouges</u>	4.600.000	3.700.000	3.400.000	3.400.000
Hb (g)		11,8		
en Hb moy.		39 %		
charge en Hb		34 µg		
hématocrite		34 %	30 %	30 %
<u>Globules blancs</u>	10.100	7.700	11.900	4.000
Poly neutro	74	67	52	7
éosino		0	1	0
baso		0	0	1
Lymphocytes	23	25	8	39
Monocytes	3	3	0	17
Autres cellules		4 myélocytes 10 métamyélocytes 1 plasmocyte	7 myélocytes 34 métamyélocytes 1 plasmocyte	14 myélocytes 19 métamyélocytes 2 plasmocytes

		17.2.69	18.2.69	19.2.69	20.2.69	21.2.69
<u>Iono sang</u>						
Anions	Cl (mEq/l)	96	95	101	98	99
	RA (mEq/l)	21,2	24,8	18,7	24	20,7
Cations	NO (mEq/l)	131	134	138	135	135
	K (mEq/l)	3,9	4,3	3,4	4,7	4,7
<u>Iono urinaire</u>						
Diurèse	(ml)	1500	1200	1850	1950	
Cl	(mEq/l)	80	62	33	110	
Na	(mEq/l)	110	75	14	155	
K	(mEq/l)	78	67,5	35	75	
<u>Urée urinaire</u>	(°/°°)	8,10	8,10		10,1	

- intra-lipides ;
- aminosol ;
- 12 mg soludécadron ;
- 120 mg gentalline ;
- 1,50 g solnicol.

Régime diététique : 3 bols de lait ; 1/2 bouteille d'eau.

• 19 février 1969

Examen cardiaque : R.A.S. ; pouls : 140.

Auscultation pulmonaire normale.

Au niveau du visage, la malade saigne au moindre contact.

• 20 février 1969

La malade se plaint d'hallucinations.

Bonne rééquilibration électrolytique.

Présence de pyocyaniques (pansements verdâtres).

Examen cardio-vasculaire et pulmonaire normal.

• 21 février 1969

La malade délire, elle est animée de frissons.

Bain sous anesthésie générale.

— Pansements verdâtres.

— Il n'y a pas de zones de cicatrisation.

— Pendant le bain, les mains et les pieds furent très cyanosés, la malade resta sous oxygène et reçut 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, en intra-veineux après le bain.

La malade meurt à 14 h 30, sans avoir repris conscience.

D'après les derniers examens pratiqués, nous notons :

- ionogramme sanguin sensiblement identique depuis le 19 février 1969 (Cl : 99 mEq ; Na : 135 mEq ; K : 4,5 mEq ; réserve alcaline : 20,7 mEq) ;
- l'urée passe de 0,20 g/l le 14 février 1969 à 0,80 ;
- la glycémie passe de 1,05 g à 1,80 ;
- volume sanguin : 3.229 ml ;
 - volume plasmatique : 2.350 ml ;
 - volume globulaire : 871 ml.

CHAPITRE III

CLINIQUE

Le « syndrome de Lyell » frappe les deux sexes avec une nette prédominance chez les femmes (trois cas chez la femme pour deux cas chez l'homme) dans les récentes statistiques de Lyell en décembre 1967. Il peut se voir à tout âge et aux extrêmes de la vie. Martin Beare a pu l'observer chez des nourrissons, tandis que Rowell et Thompson le constatèrent chez un vieillard de quatre-vingt-cinq ans.

Antécédents

On retrouve chez la plupart des malades atteints du syndrome de Lyell, des antécédents pathologiques variés, les uns anciens, les autres plus récents ayant pu créer un état de moindre résistance. Il semble que l'on puisse les répartir en cinq groupes :

- Les infections où l'on trouve facilement du staphylocoque doré :
 - impétigo ;
 - otite ;
 - infections des voies respiratoires supérieures ;
 - des infections virales (varicelle, zono-herpès, oreillons, rubéole) ouvrant la porte à l'infection staphylococcique.

- Maladies générales :
 - diabète ancien ;
 - syndrome néphrotique ;
 - rhumatismes ;
 - épisode aigu de chorée ;
 - insuffisance cardiaque ;
 - insuffisance aortique ;
 - comitialité ;
 - tuberculose ;
 - convalescents de fièvre typhoïde.
- Hémopathies et sarcomes :
 - maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie depuis six ans dans l'observation de Jaeger et Cadwell.
- Gynécologie :
 - malade ayant subi une myomectomie dans les deux jours précédents (Thorel) ;
 - avortements dans les semaines précédentes ;
 - malade enceinte.
- Mais les antécédents qui semblent les plus intéressants sont les antécédents dermatologiques de type allergique ; cependant, ils ne sont pas très nombreux :
 - urticaire fréquent ;
 - urticaire bulleux ;
 - allergie et eczéma à la pénicilline ;
 - réaction érythémateuse aux sulfamides ;
 - réaction érythémato-bulleuse avec le même médicament que celui qui déclenche le syndrome de Lyell ;
 - réaction bulleuse après exposition au soleil.

Quant à notre malade, elle avait présenté, dans l'enfance, des maladies éruptives (rougeole, rubéole, varicelle, paratyphoïde), et dans la semaine précédant son éruption, elle avait reçu, à raison d'une par jour, sept injections intra-musculaires d'un vaccin anti-pyogène pour une affection gynécologique et soigné, en même temps, par le sultirène, un syndrome grippal avec toux et température à 38°.

Prodromes

Le mode de début du syndrome de Lyell est souvent extrêmement brutal, cependant divers prodromes d'intensité variable ont été observés quarante-huit heures, vingt-quatre heures ou même seulement quelques heures avant l'apparition des lésions cutanées.

Souvent, il s'agit de manifestations pseudo-grippales avec frissons, hyperthermie, céphalées intenses, diarrhée, douleurs lombaires, courbatures, vomissements, catarrhe oculo-nasal, rhinopharyngite ou angine avec dysphagie. Parfois, il ne s'agit que d'un simple malaise général mal défini. Plus rares sont les douleurs cutanées avec prurit accompagnées ou non d'une asthénie avec début de l'atteinte de l'état général.

Atteinte cutanéomuqueuse

L'éruption cutanée peut être d'emblée généralisée ou débiter au visage ou aux membres, elle se généralise alors ensuite rapidement. Elle est prurigineuse, douloureuse ou seulement cuisante.

Cette éruption se fait sous forme d'un érythème constitué soit de taches morbilliformes, rouge brun, toujours sombres, parfois purpuriques, de petites dimensions au début, qui s'étendent ensuite, et confluent pour former de vastes placards laissant des intervalles de peau saine variables ; soit de grands placards d'un rouge intense, uniforme, dont les contours sont polycycliques. Ces deux aspects coexistent souvent. Ces placards érythémateux deviennent rouge foncé, cramoisis, lie de vin, cyanotiques par endroits, brunâtres ou même purpurique. Cette coloration peut être expliquée par une accumulation de pigments mélaniques. Dans les formes d'emblée généralisées qui sont fréquentes, il ne reste que quelques intervalles de peau saine.

Dans quelques observations — dans la nôtre en particulier — on observe un exanthème scarlatiniforme, alors que dans d'autres peuvent apparaître des éléments « en cocarde » avec une bulle citrine centrale rappelant l'érythème polymorphe.

Un énanthème accompagne ou précède l'exanthème. La stomatite est constante, les lèvres sont œdématisées, douloureuses, sanguinolentes. La langue est dépapillée, le laryngo-pharynx est atteint et existe alors une dysphagie atroce.

Il existe une photophobie et un larmoiement. Cette conjonctivite est tantôt légère, tantôt sévère ; elle s'accompagne alors d'un œdème palpébral important et les paupières ont tendance à se coller. Il peut exister une kératite et la guérison risque de se faire au prix de graves séquelles oculaires.

Toutes les muqueuses sont pratiquement atteintes en même temps. Les muqueuses génitales et anales sont le siège de lésions analogues.

Période d'état

En quelques heures, parfois en un à deux jours, après l'apparition de l'érythème, apparaissent des bulles aux divers points d'appui (fesses, dos, coudes...) et aux zones de frottements.

Ces bulles flasques contiennent un liquide citrin peu abondant. Elles se localisent d'abord au centre des taches ou des placards érythémateux, leur taille augmente rapidement, pouvant même dépasser la taille du placard initial. Lorsqu'on exerce une légère pression sur ces bulles, ou même dans les zones apparemment saines, on provoque un décollement de l'épiderme laissant apparaître le derme rouge vif, cruenté, très sensible, suintant. Ce clivage dermo-épidermique, signe majeur du syndrome de Lyell, constitue pour certains auteurs une « caricature du signe de Nikolski », tandis que d'autres pensent qu'il s'agit d'un véritable signe de Nikolski. Lorsque l'extension est importante, l'aspect du malade est classiquement celui « d'un ébouillanté, d'un écorché vif, d'un échaudé » décrit par Lyell. Ces lésions atteignent toujours plus de 50 % du revêtement cutané — 91 % dans notre observation.

A ce stade, les lésions muqueuses peuvent s'aggraver. Les lésions buccales, linguales, pharyngées sont très douloureuses et elles peuvent empêcher toute alimentation, même liquidienne.

Les phanères sont rarement touchés, mais une chute des cheveux et une atteinte unguéale ont cependant été observés.

L'atteinte de l'état général est habituellement sévère. La température est très élevée (39°-40°). L'asthénie confine à l'adynamie, en outre, le moindre mouvement entraîne des douleurs. Le malade est prostré, obnubilé, subcomateux. La déperdition hydro-électrolytique est encore majorée par le fait que le malade ne peut rien absorber en raison de ses lésions bucco-pharyngées. Un état de choc avec collapsus est fréquent. Le problème pratique est en quelque sorte celui d'une brûlure avec les mêmes risques de surinfection et avec presque la même déperdition plasmatique.

Cependant, il faut signaler que l'atteinte cutanée peut n'être que partielle et que cet état gravissime n'est pas toujours retrouvé.

À la période d'état, on peut observer une atteinte viscérale. Tous les viscères peuvent être touchés et les manifestations sont variées :

- méningées ;
- hépatiques ;
- cardiaques ;
- articulaires ;
- digestives (mélaena dans l'observation de Milliet).

Cependant, les atteintes pulmonaires et rénales semblent être les plus fréquentes. Il s'agit, en général, de surinfection de l'arbre trachéo-bronchique.

Quant à l'atteinte rénale, elle n'est pas uniquement due à la maladie elle-même. Elle dépend aussi de l'état de choc et du déséquilibre hydro-électrolytique dans lesquels se trouvent souvent le malade. Cette atteinte rénale fonctionnelle est transitoire avec oligurie, albuminurie ; l'urée sanguine augmente et, dans certaines observations, on l'a trouvée supérieure à 2 g.

Evolution

L'évolution de ce syndrome est généralement sévère chez l'adulte, le nouveau-né et le nourrisson — elle semble plus favorable chez l'enfant. Chez l'adulte, Lyell dénombre 30 décès sur 128 cas,

et Campos, 67 sur 169, soit un cas mortel sur trois ou quatre, tandis que chez l'enfant, Samuels ne trouve que 2 décès sur 42 cas.

C'est classiquement l'atteinte de l'état général qui conditionne le pronostic. De nombreux auteurs pensent qu'il n'y a pas de parallélisme entre la surface cutanée atteinte et la mortalité, cependant des réserves peuvent être faites en ce qui concerne notre observation, puisque notre malade, âgée de vingt-six ans, antérieurement dépourvue de tares, a longtemps gardé un état général satisfaisant, mais il semble que l'étendue des lésions cutanées (91 %) ait été responsable de l'issue fatale.

Schématiquement, on peut distinguer suivant la gravité :

1) *Une forme suraiguë* évoluant vers la mort en quelques jours après l'apparition des lésions cutané-muqueuses, en dépit de tous les traitements. L'épidermolyse et l'atteinte de l'état général sont précoces. Le malade s'enfonce dans le coma avec déshydratation intense, état de choc et collapsus.

2) *Les formes graves* dont l'issue reste longtemps incertaine. Il existe presque toujours des surinfections cutanées. Les lésions viscérales rénales et pulmonaires sont fréquentes. Malgré le traitement, l'évolution est fatale dans les quinze jours à trois semaines qui suivent l'apparition de l'éruption, comme dans notre observation.

3) *Les cas favorables* qui se voient surtout chez l'enfant. L'épidermolyse qui a pu être intense s'arrête vers le troisième - quatrième jour ou même seulement vers le dixième jour. L'état général a été peu touché ou les signes généraux, s'ils ont été alarmants, s'améliorent rapidement. Les lésions cutané-muqueuses cicatrisent en deux à trois semaines, mais le malade reste longtemps fragile et les surinfections sont toujours à craindre.

La guérison cutanée est souvent complète, mais il persiste parfois des séquelles pigmentaires à l'emplacement des zones érythémateuses et décollées. On a signalé, aussi, une chute des cheveux et des ongles avec atrophie de la repousse.

Les séquelles oculaires avec kératite traînante, synéchies palpébrales sont fréquentes.

Les cas de récides sont rares. Lyell en rapporte deux, l'un à propos de poudre de Dower et d'aspirine, l'autre après la prise, sous surveillance médicale, du médicament initialement incriminé (« Alka-Seltzer »).

Signalons enfin que, chez certains malades, on a retrouvé dans leurs antécédents des poussées analogues mais plus atténuées.

Examens biologiques

Les examens biologiques rapportés dans les observations de syndrome de Lyell sont souvent discordants et n'apportent pas d'élément décisif sur le plan diagnostique.

Un seul élément paraît constant : l'augmentation de la vitesse de sédimentation (Bureau, Grivaud, Thorel, Hée).

La numération globulaire et la formule leucocytaire sont souvent normales. Cependant, certains malades peuvent avoir une anémie sévère. Quant à notre malade, sa formule rouge, normale au début de la maladie, chuta à 3.400.000 lors de son transfert dans le Service des Brûlés.

Les globules blancs sont tantôt augmentés, tantôt diminués. On peut voir :

- une hyperleucocytose entre 9.000 et 14.000 avec polynucléose traduisant une banale surinfection ;
- une hyperleucocytose avec inversion de la formule (81 % de mononucléaires dans le cas de Lang et Walker, 82 % de lymphocytes et 6 % de monocytes dans l'observation de Milliet) ;
- une leucopénie — comme ce fût le cas le jour du décès de notre malade — caractérisée par la présence de cellules monolymphocytaires.

La plus importante perturbation des lignées sanguines est celle rencontrée dans l'observation de Garnier et Degos, publiée sous le nom de « leucémie lympho-monocytaire suraiguë, forme bulleuse et clivage épidermique généralisé ». La malade avait une anémie à 2.475.000, une leucocytose à 27.500 (66 % de cellules histioides à noyau clair et chromatine fine, 10 % de lymphocytes, 2 % de monocytes, 20 % de polynucléaires).

Une protidémie basse a souvent été signalée (Bernheim : 56 g/l ; Basex : 50 g/l ; Maupetit : 48,5 g/l). Notre malade présentait elle aussi une hypoprotidémie à 55 g/l.

Parfois, le rapport albumines/globulines est inversé et les α et γ -globulines sont tantôt augmentées, tantôt diminuées.

L'azotémie est variable, elle serait liée à la déshydratation, l'oligurie et l'importance de la lyse cellulaire. Dans les cas d'atteinte rénale, élément de mauvais pronostic, on trouve une hématurie, une cylindrurie et l'urée est nettement augmentée (3,70 g chez une malade de Basex).

Parmi les autres examens :

— Les hémocultures sont le plus souvent négatives. Cependant Degos et Boccara ont trouvé chacun du staphylocoque doré dans une de leurs observations.

— La recherche de germes dans les bulles se solde aussi généralement par un échec. Pourtant Samuels trouva chez deux enfants du staphylocoque doré, et Lyell, lui-même, en trouva six fois durant les dix premiers mois de 1968. Quant à notre malade, les prélèvements de phlyctènes montrèrent le 11 février 1969 du staphylocoque blanc et le 13 février 1969 des cocci Gram (+), en chaînettes — il est cependant permis de penser que ces germes sont en rapport avec une surinfection locale probable. Par contre, Montastier isola, à partir de frottis recueillis sur les lésions conjonctivales, buccales, vaginales et cutanées de sa malade, des cellules avec des inclusions cytoplasmiques d'allure virale.

Anatomie pathologique

Les *autopsies* sont peu nombreuses et elles apportent peu de renseignements caractéristiques en dehors des lésions cutanées typiques. Les lésions viscérales observées sont très diverses et sans rapport avec la maladie elle-même. Cependant certaines observations permettent de montrer l'extension du phénomène morbide à toutes les muqueuses :

— érythème trachéal et nécrose des tubes rénaux (Lyell) ;

- gastrite aiguë avec exulcération et vaso-dilatation de la muqueuse (Milliet);
- nombreuses ulcérations antro-pyloriques avec hémorragie digestive massive;
- épithélium œsophagien totalement détruit.

L'*histologie des lésions* a surtout été précisée grâce aux biopsies pratiquées en pleine évolution du syndrome.

Si Lyell avait déjà précisé l'atteinte histologique du revêtement cutané :

- nécrose des cellules épidermiques en totalité;
- décollement dermo-épidermique;
- intégrité relative du derme;

c'est Bazex, Salvador et collaborateurs qui, en 1961, ont analysé avec plus de précision les lésions anatomo-pathologiques aux différents niveaux, et en ont synthétisé l'évolution.

Ces auteurs décrivent quatre ordres de lésions et trois stades évolutifs.

Tout d'abord les lésions :

1) *Zone érythémateuse à la périphérie des éléments noirâtres et des bulles* : le derme est congestionné dans sa partie superficielle et les capillaires sont dilatés, mais il n'existe pas d'infiltrat. L'épiderme est séparé du derme par une mince zone contenant de la fibrine. La basale épidermique est disloquée et la majorité des cellules possèdent un noyau foncé et leur protoplasme est bourré de granulations de mélanine.

2) *Plages brunâtres récentes* : le derme présente les mêmes lésions qu'à la période précédente. Les cellules bourrées de mélanine se séparent les unes des autres et tombent dans l'espace situé entre le derme et l'épiderme. Les couches les plus profondes du corps muqueux de Malpighi subissent une nécrobiose indiscutable. Leur noyau devient homogène, foncé. Le protoplasme tantôt basophile, tantôt clair. La partie supérieure du corps de Malpighi est intacte, ainsi que la couche granuleuse et la couche cornée.

3) *Les bulles* : la bulle est strictement sous-épidermique. La cavité, cloisonnée par des filaments de fibrine, ne contient que

quelques cellules malpighiennes en voie de nécrobiose et des cellules basales pigmentées. Son toit est constitué par un épiderme dont l'aspect est identique à l'épiderme des taches brunâtres récentes, et les lésions dermiques sont toujours discrètes.

4) *Plages brunâtres le quatrième jour après leur apparition* : les altérations dermiques sont toujours identiques. L'épiderme est nécrosé en sa totalité. Par endroits, on n'aperçoit que le squelette des cellules dont le protoplasme est entièrement vide, et le noyau ratatiné et homogène. Dans d'autres plages, le noyau pycnotique est entouré d'un protoplasme basophile, à l'intérieur duquel on aperçoit des granulations arrondies, de dimensions diverses, non colorables par les méthodes classiques. Les cellules ont perdu une partie de leurs filaments d'union ; certaines sont isolées et tombent dans l'espace situé entre le derme et l'épiderme.

Quant à l'évolution, elle est ainsi schématisée :

- stade I : il se produit une rupture entre le derme et l'épiderme. Les cellules basales disloquées se chargent de granulations de mélanine ;
- stade II : l'épiderme se nécrose progressivement en commençant par les couches les plus profondes et une bulle strictement sous-épidermique peut apparaître ;
- stade III : la nécrose de l'épiderme est totale.

Ces auteurs insistent particulièrement sur la présence au-dessous du corps muqueux de Malpighi d'un grand nombre de cellules contenant des granulations de mélanine, ce phénomène expliquant, semble-t-il, la coloration brunâtre ou noirâtre de l'épiderme malade.

Cette hypermélanose est retrouvée par de nombreux auteurs (Boccara, Hée, Témine, Privat, Poirier, Stahl, Milliet). Rollier et Boccara pensent que non seulement la surcharge mélanique, mais aussi les phénomènes de capillarité expliquent cette coloration particulière.

En fait, souvent les biopsies ont été faites à un stade tardif de la maladie, l'épiderme était déjà nécrosé dans sa totalité.

Il est possible de retrouver dans la littérature des biopsies plus précoces :

Arrighi a pu mettre en évidence « une exosérose sans vésiculation avec œdème ininterrompu du corps papillaire ».

Par trois fois, Rollier a pu pratiquer une biopsie à la phase d'érythème simple ou au tout premier stade de l'évolution de l'atteinte cutanée. Chaque fois, des aspects identiques ont été remarqués. Il s'agit d'une « réaction primitive du derme superficiel qui est le siège d'une capillarite diffuse, parfois légèrement nécrotique, d'un œdème considérable, d'une réaction cellulaire à prédominance histiocytaire, d'une mélanogénèse intense ». Cette réaction dermique suraiguë est isolée, l'épidermolyse bulleuse sous-épidermique la suivra, le derme restant pratiquement silencieux à partir de ce moment seulement.

Schaulow a pratiqué, dans un but diagnostique, une biopsie cutanée chez un malade qui présentait une septicémie ; alors que rien ne pouvait faire suspecter un syndrome de Lyell qui apparut quatre jours plus tard, l'auteur observa des lésions dermiques à type d'infiltrat péri-vasculaire et des dégénérescences fibroblastiques. Après la mort du malade, une seconde biopsie confirma ce résultat.

Tous ces phénomènes se produisant à la phase pré-bulleuse laissent leur empreinte au sein du derme :

- phénomènes de congestion, de dilatation des capillaires, d'infiltration œdémateuse, de surcharge mélanique ;
- un infiltrat péri-vasculaire a pu être noté, mais de type différent selon les observateurs : polynucléaires de toutes sortes ou infiltrat lympho-histio-monocytaire.

La nécrose épidermique est constante ; son immense étendue, avec le clivage dermo-épidermique, en font le critère fondamental du syndrome de Lyell. Tous les degrés de nécrose sont observés, parfois il s'agit d'une nécrose fortement éosinophile (Garnier, Milliet).

Dans quelques cas, les bulles du début, au lieu d'être dermo-épidermiques, se sont révélées intra-dermiques pures. Lyell, par analogie avec les brûlures, interprétait ce fait comme une différence d'intensité du phénomène.

L'étude cellulaire du frottis du liquide recueilli dans les bulles a montré, dans la majorité des cas, un envahissement lympho-histio-monocytaire ; plus rarement, on a pu voir des polynucléaires éosinophiles à un taux appréciable.

Il semble que l'évolution anatomo-pathologique, comme l'avait synthétisée Bazex, puisse être complétée d'un stade pré-bulleux avec capillarite de type allergique, exacerbation de la mélanogénèse, œdème intense et souffrance cellulaire ; les trois autres stades épidermiques restant les mêmes.

L'évolution des lésions est extrêmement rapide. Après une phase de pré-nécrose où les lésions histologiques sont très expressives, s'instaure le silence dermique qui suit la nécrolyse de l'épiderme. Ainsi les caractéristiques histologiques de la maladie de Lyell permettent de confirmer le processus de désépidermisation et garantissent par leur spécificité l'autonomie de la maladie de Lyell.

CHAPITRE IV

ETIOPATHOGENIE

Si la clinique du syndrome de Lyell est assez stéréotypée, son étiopathogénie n'est pas encore résolue.

Nous étudierons tout d'abord les différentes causes invoquées, puis nous exposerons les mécanismes proposés.

Etiologie

Lyell, lors de la publication de ses quatre premiers cas, suggéra que l'atteinte strictement épidermique était due à « une toxine circulante ». Mais il signala, dans les jours précédant l'éruption, chez deux de ses malades, la prise de médicaments (poudre de Dover et aspirine dans le cas I ; butazolidine dans le cas IV). A sa suite, de nombreux auteurs publièrent des observations semblables en incriminant d'autres médicaments.

Deux autres étiologies ont été proposées : l'une bactérienne, l'autre virale.

A) Origine toxi-médicamenteuse

Dans la majorité des observations, les malades ont absorbé des médicaments dans les jours qui ont précédé l'apparition des premiers symptômes. Parfois une seule drogue, souvent plusieurs à la

fois, ont été prescrites. La liste est longue et variée, mais certains produits reviennent avec une fréquence non négligeable :

- Sulfamides retard :
 - sulfaméthoxyypyridazine ;
 - sulfaméthoxydiazine.
- Sulfamides non retard :
 - sulfabenzoylamide ;
 - sulfadiazine ;
 - sulfanilamide ;
 - sulfathiazol ;
 - sulfamide hypoglycémiant ;
 - acétazolamide.
- Dérivés pyrazoloniques :
 - antipyrine ;
 - amidopyrine ;
 - phénylbutazone ;
 - phénylbutylpyrazoline ;
 - diméthylpyrazolone + phénobarbital.
- Antibiotiques :
 - pénicilline ;
 - hexaméthophosphate de sodium associé à la tétracycline ;
 - spiramycine ;
 - actinomycine ;
 - chloramphénicol ;
 - streptomycine ;
 - érythromycine ;
 - rovamycine.
- Salicylés (aspirine).
- Barbituriques.
- Hydantoïne.
- Dérivés de la phénolphtaléine.

On a invoqué le rôle des iodures, bromures, hydroxychloroquine, quinine, belladone, poudre de Dower, crème antisolaire, adiazine, dolosol, huile de Chénopode, prométhazine, acide para-amino-benzoïque, sérum antitétanique, sels d'or, librium, diamomine...

Stewart, Madin, Danto administrèrent du sulfaméthoxyypyridazine (Sultirène*) à 683 sujets. 25 d'entre eux présentèrent des incidents dont 22 de type cutané, à rapprocher des manifestations de début du syndrome de Lyell, mais aucune atteinte ne fût mortelle.

L'apparition de troubles a même été signalée après des vaccinations antistreptococciques, antipoliomyélitiques et antivarioliques.

Dans le cadre de cette hypothèse étiologique, il est permis de rapprocher notre observation personnelle, puisque c'est à la suite de la troisième injection d'un vaccin antipyrogène pour une infection gynécologique qu'apparut, chez notre malade, un syndrome pseudo-grippal qui pouvait n'être qu'un prodrome de la maladie de Lyell et pour lequel fût, hélas, prescrit du Sultirène dont la fréquence est souvent retrouvée dans la liste des drogues incriminées.

B) Etiologie bactérienne

Elle est surtout soutenue par les auteurs anglo-saxons qui ont isolé du staphylocoque doré pathogène sur des lésions cutanées, toujours chez des enfants. Samuels en a trouvé à deux reprises dans le liquide des bulles, et Lyell en a observé 6 cas dans les dix premiers mois de 1968.

Le mécanisme par lequel le staphylocoque doré pathogène pourrait entraîner cette nécrose épidermique aiguë reste inconnu. Samuels avance trois possibilités : « La libération plus importante que d'habitude de dermo-nécrotoxine, la production accrue de hyaluronidase, ou bien l'association des deux facteurs. »

C) Etiologie virale

Elle n'est pas impossible. Verdaguer et collaborateurs ont pu constater dans le sang d'un malade présentant un syndrome de Lyell, « un taux de positivité élevé et une courbe du taux des anticorps démonstrative d'une infection contemporaine à virus A.P.C. ». Quant à Montastier, il réalisa des ensemencements et des inocu-

lations en milieu adéquat, à partir des lésions conjonctivales, buccales, vaginales et cutanées de sa malade. Plusieurs passages successifs ont été faits et ont permis d'isoler un virus transmissible en série et d'observer des inclusions virales dans les cellules. Son rôle pathogène a pu être prouvé et confirmé.

Si l'on admet une étiologie virale, on peut établir un parallèle avec les syndromes de Lyell décrits à la suite de vaccinations anti-poliomyélitiques et antivarioliques.

Les causes susceptibles de déclencher un syndrome de Lyell sont variées et souvent mystérieuses. Il semble que chez certains sujets, il existe une prédisposition constitutionnelle ou acquise au cours des agressions répétées, à réagir au niveau de leur revêtement cutané. C'est ce qui nous amène à envisager le problème pathogénique.

Pathogénie

Si nous admettons que la prise de drogues, une affection bactérienne ou virale peuvent déclencher un syndrome de Lyell, quel est alors le mécanisme commun ?

1) *Est-ce un mécanisme toxique ?*

Lyell le pensait. Les prodromes et l'atteinte de l'état général paraissant être le résultat d'une toxémie. La toxine circulante endommageant électivement l'épiderme et provoquant la nécrose.

Les médicaments incriminés comme toxiques circulent par voie sanguine, mais les accidents n'apparaissent que chez certains sujets, pour des doses minimales, parfois dès la première prise, ou à la suite d'une prise antérieure sensibilisante.

Ce mécanisme paraît valable aussi dans l'hypothèse d'une étiologie bactérienne, mais il ne s'explique guère dans celle d'une étiologie virale. Il semble donc nécessaire de faire intervenir d'autres mécanismes pour expliquer ce syndrome.

2) *S'agit-il d'un mécanisme enzymatique d'origine génétique ?*

Actuellement, nous savons que la sensibilité « innée » à certains médicaments a une base génétique. Chez certains sujets, un déficit héréditaire ou une substance, sans doute de nature enzymatique, interdit le métabolisme correct, par exemple des barbituriques, et rend compte des accidents observés dans les porphyries. R. Debré, Lamotte et Lamy pensent qu'une cause de même nature peut être incriminée dans les « toxidermies » et dans le syndrome de Lyell en particulier.

3) *S'agit-il d'un mécanisme allergique ?*

C'est Soltermann qui, en 1959, repousse la théorie de Lyell en faveur d'une toxémie et propose une théorie allergique par processus de sensibilisation. L'auteur notait que souvent, entre l'ingestion du médicament et la maladie, existait une période de neuf jours (comme dans l'éruption du neuvième jour), période de sensibilisation, et ceci chez des malades présentant un terrain particulier.

Cette théorie permet d'expliquer la diffusion du phénomène, le tableau de choc de ces malades. En sa faveur, nous pouvons retenir :

- la notion d'antécédents dermatologiques allergiques (urticaire, allergie et eczéma à la pénicilline, réactions érythémateuses aux sulfamides, etc.);
- la notion de récides.

La positivité du test de Shelley — test de dégranulation des basophiles *in vitro* qui, selon la technique de Shelley, permet de mettre en évidence des anticorps responsables de conflits immunologiques médicamenteux (test réalisé par le laboratoire de la clinique dermatologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg). Ce test fut positif dans deux observations de Lainé, l'un, onze jours après le début des lésions cutanéomuqueuses pour le glucidorol et la furadoïne, l'autre pour le sultirène.

La théorie allergique repose sur des bases solides ; elle rejoint et complète la théorie de R. Debré dans la mesure où l'on considère que le terrain allergique est constitutionnel et s'appuie sur des données génétiques bien connues.

L'agression « préparante » pourrait être toxique (médicamenteuse) ou infectieuse, virale en particulier.

L'agression « déclenchante » serait alors due à l'un des deux agents précédents, agissant secondairement sur le terrain précédemment sensibilisé.

Il est permis de penser que l'identité absolue des agresseurs n'est pas nécessaire au cours des agressions successives, s'ils ont un dénominateur antigénique commun, que le support soit toxique ou viral.

Cette notion permettrait peut-être d'expliquer les 20 % de cas où les antécédents ne permettent pas de mettre en évidence une cause déclenchante — on sait combien il est difficile de mettre les virus en évidence et cette recherche est loin d'être systématique dans le syndrome de Lyell.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET NOSOLOGIQUE

L'épidermolyse aiguë, comme l'a d'ailleurs signalé Lyell, n'est pas une maladie nouvelle — sa fréquence actuelle tient sans doute à l'usage d'un plus grand nombre de médicaments.

Avant d'entreprendre l'étude nosologique, il est permis de se demander pourquoi Lyell a réussi à donner son nom à ce syndrome. La précision de ses observations a permis d'en établir les caractéristiques essentielles :

- clinique : début brutal, décollements épidermiques extensifs permettant la comparaison de cette maladie avec une brûlure étendue ;
- histologique : clivage épidermique avec nécrolyse sans acantholyse, le derme demeurant indemne.

Éliminons d'emblée les maladies à bulles sous-épidermiques :

- *Le pemphigus vulgaire*, dont la différence majeure avec le syndrome de Lyell est histologique, car il s'agit d'un clivage acantholytique des couches de l'épiderme, détachant celui-ci de sa basale.
- *La dermatite de Dürhing-Brocq* où l'éruption est faite de la coexistence d'éléments polymorphes, urticariens, érythémateux, vésiculeux, bulleux. Les bulles, parfois vastes, sont tendues, remplies d'un liquide séro-hémorragique. L'état général est conservé. Histologiquement, il s'agit d'une bulle dermo-épidermique. L'épiderme reste intact, sans aucune trace de nécrose.

- *L'érythème polymorphe bulleux* qui est une maladie saisonnière atteignant les adolescents et les jeunes adultes. Les récides sont fréquentes.

Les lésions dermatologiques consistent en une éruption érythémato-papuleuse ou érythémato-bulleuse, réalisant fréquemment une image en « cocarde ». Dans la forme grave, les muqueuses sont atteintes.

S'il existe une bulle, elle est dermo-épidermique, le derme présente un infiltrat cellulaire avec œdème.

D'autres affections cutanées peuvent plus sûrement prêter à discussion :

- *Le pemphigus aigu fébrile de Nodet* est une affection rare, frappant électivement des sujets ayant été au contact de corps d'animaux ou de produits provenant des animaux (bouchers, équarisseurs, tanneurs) et chez qui on retrouve, peu avant le début de la maladie, des plaies faisant penser à une inoculation. Le début est brutal avec une température à 40°. Des bulles de petite taille, tendues, apparaissent en peau saine ou sur des taches érythémateuses. Ces bulles s'étendent rapidement, s'ouvrent en mettant à nu une grande surface cutanée, mais le signe de Nikolski est souvent négatif. La localisation aux muqueuses est inconstante. L'évolution se fait maintenant vers la guérison grâce à une antibiothérapie massive.

- *Le pemphigus aigu ou subaigu malin à bulles extensives*, décrit par Brocq en 1919, diffère du syndrome de Lyell par son début qui est progressif et ce n'est qu'après six à huit semaines d'évolution qu'on observe une baisse de l'état général avec hyperthermie. Cependant la description de Brocq présente des ressemblances frappantes avec le syndrome de Lyell : « Ce syndrome est caractérisé par un début fréquent sur les muqueuses et, au point de vue objectif, par l'aspect tout à fait spécial des lésions cutanées qui offrent rapidement au niveau des bulles rompues des surfaces à vif, suintantes, sanguinolentes, sans tendance à la réparation et qui s'étendent progressivement par les bords par décollement de l'épiderme. »

- *Le syndrome de Stevens-Johnson* observé surtout chez des sujets jeunes et que de nombreux auteurs identifient à la dermatite pluri-orificielle de Fiessinger-Rendu. Le début est brutal, associant une grave atteinte de l'état général, une conjonctivite bilatérale, des lésions buccales et péri-buccales, et des lésions génitales inconstantes. L'atteinte cutanée se voit dans deux tiers des cas et présente des lésions variées à type d'érythème polymorphe, de macules ou papules, parfois aspect en « cocarde », avec des vésicules ou des bulles toujours de petites tailles et non extensives. Le signe de Nikolski est négatif. A ce tableau s'associent souvent des lésions viscérales essentiellement de type pulmonaire.

L'évolution est généralement favorable, laissant parfois des séquelles oculaires à type de synéchies.

Histologiquement, il existe un clivage généralement sous-épidermique, ne s'accompagnant que d'une nécrobiose modérée. Dans la bulle formée, on trouve une exocytose et le derme est le siège d'infiltrats péri-vasculaires comportant des polynucléaires parfois éosinophiles.

Comme dans le syndrome de Lyell, plusieurs théories étiopathogéniques s'affrontent : bactérienne, allergie toxi-médicamenteuse (la prise de médicaments dans les antécédents n'étant pas rare) et enfin virale, la plus fréquemment admise (découverte de virus de type A.P.C.).

Plusieurs auteurs voient dans le syndrome de Stevens-Johnson la forme grave de l'érythème polymorphe bulleux, la forme gravissime étant représentée par le syndrome de Lyell.

- *Les toxidermies bulleuses sévères* peuvent être rapprochées du syndrome de Lyell, car de nombreux médicaments communs peuvent en provoquer l'apparition : iodures, bromures, antipyrine, barbituriques, sulfamides, méthoxy pyridazine, phénolphtaléine...

En fait, l'apparition se fait après un traitement au long cours et il s'agit d'une véritable intoxication. De plus, l'extension du phénomène cutané n'a rien de comparable.

- *L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse*, décrite en 1939 par R. Debré, Lamy et Lamotte, semble être, en tout point, comparable

au syndrome de Lyell. En effet, le début est aigu, l'éruption rapidement généralisée, le décollement épidermique réalise l'aspect d'un grand brûlé, d'un ébouillanté, d'un écorché. L'atteinte de l'état général est sévère. La participation des muqueuses est constante. L'évolution est variable et, dans les trois cas publiés en 1963, les auteurs ont observé une chute des ongles, une perte de l'élasticité cutanée et une pigmentation cutanée qui a persisté pendant plusieurs mois. Ce syndrome d'épidermolyse extensive paraît secondaire, dans 80 % des cas, à l'absorption de médicaments et traduit, sans doute, une intolérance particulière dont la nature génétique semble probable.

Il faut convenir qu'il existe une grande parenté entre le syndrome de Lyell, les toxidermies bulleuses et le syndrome de Stevens-Johnson. Ce n'est que lorsqu'on aura un nombre suffisant d'observations permettant des constatations statistiquement valables, que l'on pourra nettement individualiser le syndrome de Lyell.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Du fait de l'absence d'étiologie précise du syndrome de Lyell, le traitement ne peut être que symptomatique et il faudra traiter ces malades comme de grands brûlés :

- 1° Supprimer la drogue jugée déclenchante.
- 2° Isoler le malade et, afin d'éviter les risques de surinfection, le placer dans un milieu stérile (chambre, draps stériles, hygiène rigoureuse, personnel qualifié).
- 3° Si les lésions bucco-pharyngées empêchent le malade de s'alimenter normalement, il faudra obtenir une réhydratation et une rééquilibration ionique sous contrôle quotidien du ionogramme sanguin.
- 4° Transfuser le malade à la moindre anémie.
- 5° Prescrire systématiquement une antibiothérapie massive, à large spectre, non incriminée parmi les antibiotiques susceptibles de provoquer un syndrome de Lyell.
- 6° Traiter les lésions cutanées avec des antiseptiques doux.

La majorité des auteurs font une corticothérapie systématique, d'autres emploient les antihistaminiques. Des antiviraux ont été employés, mais il ne semble pas que l'on ait obtenu de meilleurs résultats.

L'évolution de la maladie de Lyell est capricieuse, même sous traitement. Dans une étude récente, Lyell précise la part de chacun des éléments du traitement. A son avis, les corticoïdes, bien que couramment employés, ne changeraient rien au pronostic ; les antibiotiques, par contre, sont toujours utiles, la réanimation et le nursing sont essentiels.

CONCLUSIONS

La maladie décrite par Lyell, en 1956, est une affection récente, mais dont la fréquence semble augmenter.

Cliniquement, après des prodromes variables, apparaissent des lésions érythémato-maculeuses généralisées qui rapidement induisent un décollement de l'épiderme provoquant l'exfoliation de vastes lambeaux épidermiques et la formation de bulles flasques, extensives, contenant un liquide citrin, faisant ressembler les malades à de grands brûlés. La participation des muqueuses est presque constante. Les muqueuses buccales et linguales sont toujours le siège de graves lésions entraînant une dysphagie atroce et empêchant toute alimentation, même liquide. L'atteinte des muqueuses nasales, oculaires et génitales est un peu moins fréquente.

L'état général est habituellement très atteint. Les viscères peuvent être touchés (surtout reins et poumons). La biologie n'apporte aucun élément déterminant dans le diagnostic.

Sur le plan histologique, les lésions sont caractéristiques. A un premier stade, on note une congestion par capillarite avec œdème et mélanogénèse intense au niveau du derme ; à un second stade, la nécrose de l'épiderme débute après qu'il y ait eu une rupture entre le derme et l'épiderme. Rapidement, la nécrobiose est totale.

L'évolution est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Elle est très favorable chez l'enfant, beaucoup plus grave chez l'adulte où elle est souvent mortelle.

Dans 80 % des cas, le syndrome de Lyell apparaît après une prise de médicament (sulfamides retard et pyrazoloniques essen-

tiellement). Il a été possible de mettre en évidence des virus dans le liquide des bulles, dont le rôle pathogène a été prouvé. Il existe un facteur très important de réceptivité individuelle et, en ce qui concerne la pathogénie, il semble que la théorie de la sensibilisation allergique soit la plus plausible.

Au point de vue nosologique, il semble prudent de conserver la distinction d'avec le syndrome de Stevens-Johnson, tout en rappelant qu'il existe des cas frontières dont la classification est délicate. La tendance actuelle serait de considérer le syndrome de Lyell comme le stade gravissime d'une maladie dont les formes mineures et graves seraient l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson.

Quant au traitement, il repose essentiellement sur la minutie des soins infirmiers, la réanimation à laquelle il est nécessaire d'associer une antibiothérapie à large spectre et à haute dose. Bref, les malades atteints du syndrome de Lyell doivent être traités comme de grands brûlés et il serait bon de les transférer très tôt dans un service spécialisé où l'équipement et la compétence du personnel permettent de réaliser les meilleures conditions d'asepsie et, par là, offrent les plus grandes chances de survie.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse .
GOSSET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ADRADOS (J.R.), PRIETO (A.G.) et SANTOS (E.G.). — Nécrolyse épidermique toxique et pleuro-pneumonie staphylococcique. (*Rev. Clín. Españ.*, 15 août 1968, 110, n° 3, 267-272.)
- AMBLARD (P.), IMBERT (R.), DUGOIS (P.) et DESHORS (G.). — Syndrome de Lyell d'une extrême précocité par spiramycine. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1969, 76, n° 1, 120-121.)
- ANDERES (W.). — Un cas de « nécrolyse toxique épidermique » (Lyell) avec complications oculaires graves. (*Ophthalmologica*, 1963, 145, n° 4, 281-296.)
- ARMUZZI (G.). — Observation d'un cas de syndrome de Lyell. (*Minerva Derm.*, août 1967, 42, n° 8, 399-401.)
- ARRIGHI (F.). — Trois formes crescendo d'intolérance cutanée à l'hydroxychloroquine ; érythème prurigineux en nappes (obs. 1); eczéma généralisé (obs. 2); syndrome de Lyell précédé d'un faux impétigo herpéiforme (obs. 3). (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, novembre-décembre 1962, 69, n° 5, 965-966.)
- AUBERTIN (E.), AUBERTIN (J.), VÉRIN (P.) et OPARICIO. — Syndrome de Lyell. Guérison avec séquelles oculaires. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, janvier-février 1966, 73, n° 1, 61.)
- BADOUAL (J.). — Le syndrome de Lyell. (*Vie Méd.*, mai 1964, 45, n° 5, 889-893.)
- BAILLEY (G.), ROSENBAUM (J.M.) et ANDERSON (B.). — Nécrolyse épidermique toxique. (*J.A.M.A.*, 12 mars 1965, 191, n° 12, 979-982.)
- BAZEX (A.) et coll. — Maladie de Lyell, ses rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1961, 68.)
— Maladie de Lyell, ses rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, janvier-février-mars 1962, 69, n° 1, 106-109.)

- BAZEX, DUPRÉ (A.), PARANT (M.) et CHRISTOL (B.). — Syndrome de Lyell après butozolidine. Guérison. Séquelles oculaires graves. Discussion de l'aspect clinique de l'éruption. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, juillet-août 1963, 70, n° 5, 432-433.)
- BAZEX (A.) et coll. — Séquelles cutanées et oculaires d'un syndrome de Lyell (ou de Stevens-Johnson?). (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, mars-avril 1966, 73, n° 2, 192.)
- BEARE (M.). — Nécrolyse épidermique toxique. (*Arch. of Derm.*, novembre 1962, 86, n° 5, 638-653.)
- BEER (P. DE), ADLOFF (M.) et GIGONNET (J.M.). — Syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, avril-mai 1962, 69, n° 2, 374-376.)
— *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1962.
- BERGOEND (H.) et MATHIS (G.). — Dermatoses provoquées par les médicaments. (*Strasbourg Méd.*, janvier 1966, 17, n° 1, 90-95.)
- BERNHEIM (M.), SACREZ (R.), LÉVY (J.M.), HEITZMANN et DAYEZ (F.). — Observation d'un cas de syndrome de Lyell chez l'enfant. (*Arch. Franç. Péd.*, mai 1962, 19, n° 5, 688-692.)
- BERTOYE (A.), VINCENT (V.) et EVREUX (J.C.). — Le syndrome de Lyell. A propos de 23 observations lyonnaises. (*Méd. Lég.*, avril 1968, 1, n° 2, 186-189.)
- BEYER (P.), WASMER (A.), ALEXANDROVICIUS (H.) et KORN (R.). — Syndrome de Lyell (nécrolyse toxique de l'épiderme). (A propos d'une observation avec agranulocytose chez un enfant de sept ans.) (*Arch. Franç. Péd.*, mai 1962, 19, n° 5, 633-645.)
- BILLINGHAM (R.E.) et STREILEN (J.W.). — Nécrolyse épidermique toxique et maladie homologue chez le hamster. (*Arch. of Derm.*, novembre 1968, 98, n° 5, 528-539.)
- BJORNBERG (A.), BJORNBERG (K.) et GISSLEN (H.). — Nécrolyse toxique épidermique avec complications oculaires (syndrome de Lyell). (*Acta Ophth.*, 1964, 42, n° 5-6, 1084-1095.)
- BOCCARA (H.). — A propos de 5 cas de maladie de Lyell. (*Thèse, Paris*, 1964, n° 144, 60 p.)
- BONAZZI (L.), AZZINI (C.F.) et BRIGHI (W.). — Position nosologique et anatomo-clinique du syndrome de Lyell (à propos d'un cas). (*Fracastoro*, novembre-décembre 1968, 61, n° 6, 960-971, résumé français.)
- BONCINELLI (U.) et VACCARI (R.). — Le syndrome de Lyell. (*Minerva Derm.*, avril 1963, 38, n° 4, 148-154, résumé français.)

- BONDARENKO (B.A.). — Un cas de syndrome de Lyell. (*Klinitcheskaia*, Moscou, 1968, 46, n° 8, 144-146.)
- BOPP (C.), ROCCHA (G.L.), MIRANDA (O.C.) et MESQUITA (J.J.). — Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). (*An. Brasil. Derm.*, janvier-mars 1966, 41, n° 1, 27-36.)
- BRIAN POTTER, AUERBACH (R.) et LORINCZ (A.). — Toxic epidermal necrolysis. (*Arch. of Derm.*, 1960, 82, 903.)
- BROCQ. — Schéma des éruptions bulleuses. Le pemphigus subaigu malin à bulles extensives et faits connexes. (*Ann. de Derm.*, 1919, 7, 449.)
- BROCQ, GOUGEROT, ROBREAU, DESAUX. — Pemphigus subaigu malin à bulles extensives. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1921, 2.)
- CALAS (E.), MARCORELLES (J.) et BERLIAWSKI (I.). — Syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, janvier-mars 1962, 69, n° 1, 133.)
- Un cas de syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, avril-mai 1962, 69, n° 2, 210-211.)
- CALDWELL (I.W.), MONTGOMERY (P.R.) et PEACHEY (R.). — Nécrolyse toxique épidermique et lymphome malin. (*Brit. J. Derm.*, mai 1967, 79, n° 5, 287-292.)
- CALMETTES (L.), BAZEX (A.), SALVADOR (R.) et DÉODATI (F.). — Manifestations oculo-palpébrales de la maladie de Lyell d'origine toxique. A propos d'une observation. (*Bull. Soc. Ophtal. France*, avril 1966, 66, n° 4, 429-431.)
- CANDIOTA DE CAMPOS (E.) et SCHAFRANSKI (A.). — Syndrome de Lyell. A propos de 2 cas observés dans l'état du Rio Grande du Sud. (*An. Brasil. Derm.*, juillet-septembre 1966, 41, n° 3, 165-180.)
- CASTANIER (J.) et coll. — Un cas de syndrome de Lyell. Discussion du rôle possible d'un staphylocoque. (*Arch. Franç. Péd.*, mai 1967, 24, n° 5, 593.)
- CATTO (J.V.F.). — Nécrolyse épidermique toxique chez un enfant. (*Brit. Med. J.*, 26 septembre 1959, n° 5151, 544-545.)
- CHAPLUS (J.L.). — Toxic epidermal necrolysis (Lyell?). Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Debré) ? (*Gaz. Méd. France*, 25 janvier 1965, 72, n° 2, 279-288.)
- CHASSAGNE (P.) et DEVAUX (J.P.). — Un accident grave de la chimiothérapie et notamment de la sulfamidothérapie à action prolongée : la nécrolyse épidermique aiguë. (*Thérapie*, janvier-février 1966, 21, n° 1, 233-243.)

- CISLAGHI (F.), PAGLIANO SASSI (L.) et MORENO (A.). — Considérations sur un cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) avec syndrome pluri-orificiel de Stevens-Johnson. (*Minerva Ped.*, 24 mars 1967, 19, n° 12, 540-542.)
- COLOMBO (M.L.) et CORSINO (G.). — Syndrome de Lyell, un cas de classification difficile. (*Minerva Ped.*, 29 septembre 1968, 20, n° 39, 2044-2053.)
- CROSTI (A.), GIANOTTI (F.), HAHN (E.) et DUBOLA (D.). — Recherches virologiques et aspects cliniques des maladies bulleuses éruptives infantiles. Epidermolyse bulleuse congénitale grave, dermatite herpétiforme de Dering. Erythème polymorphe et épidermolyse nécrotique aiguë. (*Minerva Ped.*, 10 novembre 1966, 18, n° 34, 2001-2005.)
- DANIEL (F.). — Syndrome de Lyell. (*Vie Méd.*, mars 1969 (2), 50, n° 10, 1260.)
- DEBÉTHUNE (G.) et VAN NOYEN (G.). — Nécrolyse toxique épidermique chez l'enfant. (*Acta Ped. Belg.*, 30 janvier 1964, 18 ; — in *Internat. Med. Dig.*, septembre 1964, 80, n° 9, 369.)
- DEBRÉ (R.), LAMY, LAMOTTE. — Un cas d'érythrodermie avec épidermolyse chez un enfant de douze ans. (*Bull. Soc. Péd. Paris*, 1939, 37, 231-238.)
— L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. (*Presse Méd.*, 1963, 71, n° 10, p. 509.)
- DECROIX (G.). — Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell. (Thèse, Lyon ; — in *Rev. Chibret*, 1968, n° 56, 54.)
— Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell. (*Bull. Méd. Lég. Toxicol. Méd.*, mars-avril 1968, 11, n° 2, 108-110.)
- DEGOS (R.), GARNIER (G.) et LAFaix (C.). — Syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, juin-juillet 1962, 69, n° 3, 430-432.)
- DELACRETAZ (J.) et CHRISTELER (A.). — La nécrolyse épidermique toxique (Lyell). (*Revue Méd. Suisse Rom.*, mai 1963, 83, n° 5, 477-484.)
- DUBOIS (O.) et MAYOLLE (P.H.). — « La « maladie de Lyell ». A propos de 2 observations. (*Pédiatrie*, juin 1966, 51, n° 4, 483-484.)
- DUGOIS (P.), LAZARE (Y.) et GAGNAIRE (P.). — Purpura et syndrome de Lyell par un sulfamide-retard. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, avril-mai 1961, 68, n° 2, 263-264.)
- DUGOIS (P.), MARTIN-NOEL (P.) et AMBLARD (P.). — Syndrome de Lyell consécutif à l'administration de ristocétine. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, mai-juin 1966, 73, n° 3, 333-334.)

- DUPERRAT (B.), NOURY (J.Y.) et PRINGUET (R.). — Nécrose épidermique diffuse et mortelle, type Lyell. Test de Shelley positif à la furadoïne et au glucidoral. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1967, 74, n° 4, 423-424.)
- DUIVERNE (J.), VOLLE (H.), MAUNIER (R.) et LACROIX. — Syndrome de Lyell polymorphe chez un cardiaque sous traitement poly-médicamenteux. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, novembre-décembre 1963, 70, n° 5, 935-937.)
- Syndrome de Lyell polymorphe chez un cardiaque sous traitement poly-médicamenteux. (*Lyon Méd.*, 14 juin 1964, 96, n° 24, 1649-1654.)
- FANINGER (A.). — Contribution à la connaissance de l'étiologie de la « nécrolyse épidermique toxique » (Lyell) par sulfathiazol. (*Hautarzt*, décembre 1961, 12, n° 12, 554-555.)
- FONTAN et coll. — Le syndrome de Lyell : facteurs déclenchants. (*J. Méd. Bordeaux*, août 1963, 140, n° 8, 1272.)
- FOURIER (A.) et BOMBART (E.). — A propos de 2 observations de syndrome de Lyell. (*Pédiatrie*, janvier-février 1967, 22, n° 1, 78-80.)
- FRAIN-BELL (W.) et KOBLENZER (P.). — Deux cas de nécrolyse épidermique toxique. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, décembre 1959, 52, n° 12, 1029-1031.)
- La nécrolyse toxique épidermique. Revue clinique et thérapeutique. Description de 6 cas. (*J. of Ped.*, mai 1961, 58, n° 5, 722-728.)
- FREEDBERG (I.M.) et BERG (R.B.). — Nécrolyse épidermique toxique. Le syndrome de la peau dénudée. (*New England J. Med.*, 17 septembre 1964, 271, n° 12, 616-617.)
- GAALIARDI (B.) et RICCIARDIELLO (P.T.). — Remarques concernant un cas de nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell. (*Minerva Med.*, 19 mai 1964, 55, n° 40, 1616-1621.)
- GANDOLFO (M.T.C.). — Un cas de nécrolyse épidermique toxique chez un nouveau-né. (*Minerva Ped.*, 15 septembre 1968, 20, n° 37, 1929-1934.)
- GARNIER (G.). — A propos du syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1962.)
- Syndrome de Lyell. (*Presse Méd.*, 16 juin 1962, 70, 29, 1437-1440.)
- GARNIER (M.). — A propos du syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, avril-mai 1962, 69, n° 2, 211-214.)
- GILL (D.). — Un cas de nécrolyse épidermique toxique (Lyell). (*Brit. J. Derm.*, août-septembre 1958, 70, n° 8-9, 302-303.)
- GRIVEAUD (E.) et ACHARD (J.). — Syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, août-octobre 1961, 68, n° 4, 600-608.)

- GROVER (R.W.). — Nécrolyse épidermique toxique. (*New York State J. Med.*, 15 mars 1962, 62, n° 6, 869-873.)
- GUTOWSKI et KALBARCZYK (K.). — Nécrolyse épidermique toxique après traitement antibiotique. (*Polski Tygod. Lek.*, 1968, 23, n° 19, 709-710.)
- HADIDA (E.), SAYAG (J.), COULIER (L.) et STURM (M.). — Syndrome de Lyell, évolution mortelle. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, juillet-août 1966, 73, n° 4, 414.)
- HARLPRIN (K.M.). — Le syndrome de la peau ébouillantée (maladie de Ritter et Lyell). (*J.A.M.A.*, 9 octobre 1967, 202, n° 2, 137.)
- HÉE (P.). — Syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1962.)
- HEI (W.) et NIEBAUER (G.). — Nécrolyse épidermique toxique de Lyell. (*Wien. Klin. Wschr.*, 1^{er} mai 1964, 76, n° 18, 305-313.)
- HOLZEL (A.) et JACOBS (S.I.). — Nécrolyse toxique épidermique. Syndrome d'échaudure (syndrome apparenté à la maladie de Ritter). (*Schweiz. Med. Wschr.*, 2 avril 1966, 96, n° 13, 427-431.)
- HURIEZ (Cl.), DESMONS (F.), AGACHE (S.) et BOMBART (M.). — Guérison par antibiocorticothérapie d'un syndrome de Lyell observé au cours d'une néphrose lipoïdique. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, septembre-octobre 1963, 70, n° 4, 546-551.)
- IAFUSCO (F.) et ESPOSITO (L.). — Considérations sur un cas d'épidermo-nécrolyse toxique (syndrome de Lyell). (*Pediatrics*, mars-avril 1968, 76, n° 2, 243-255.)
- JEFFERSON (J.). — Nécrolyse épidermique toxique de Lyell: une étiologie staphylococcique. (*Brit. Med. J.*, 24 juin 1967, n° 5555, 802-804.)
- JUNG (E.G.) et STORCK (H.). — Syndrome de Lyell. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 19 décembre 1964, 94, n° 51, 1790-1794.)
- KAPLAN (M.) et coll. — A propos d'un cas d'érythème bulleux avec épidermo-lyse extensive chez une fillette (syndrome de Lyell). (*Ann. Péd.*, suppl. Sem. Hôp. Paris, 2 novembre 1965, 41, n° 45/11, 2565/P 673, 2573/P 681.)
- KAPLAN (M.) et STRAUS (P.). — Syndrome de Lyell chez l'enfant (érythème bulleux avec nécrolyse épidermique extensive). Clinique, étiologie, diagnostic, traitement. (*Entretiens Bichat*, « Médecine », 1966, 359-364.)
- KINCSES (E.). — Contribution au syndrome de Lyell. (*Klin. Monatsbl. Augenh.*, novembre 1966, 149, n° 4, 534-439, résumé français.)

- KOBLENZER (P.J.). — Nécrolyse épidermique aiguë. Syndrome de Ritter von Rittershain-Lyell. Etude clinico-pathologique. (*Arch. of Derm.*, juin 1967, 95, n° 6, 608-617.)
- KOMURA (J.), YAMADA (M.) et OFUJI (S.). — Ultra-structure de la coloration éosinophile des cellules épidermiques dans la nécrolyse toxique épidermique et dans l'éruption fixe aux médicaments. (*Dermatologica*, 1969, 139, n° 1, 41-48.)
- KUSKE (H.) et BAUMGARTNER (P.). — Nécrolyse épidermique toxique de Lyell (après butazolidine). (*Dermatologica*, 1962, 124, n° 4, 296-297.)
- LADA-JAGAS (R.) et KOLACZKOWSKI (B.). — Nécro-épidermolyse. (*Polski Tygod. Lek.*, 11 janvier 1965, 20, n° 2, 64-65.)
- LAINÉ (J.Y.). — Contribution à l'étude du syndrome de Lyell (nécrose épidermique aiguë). (Thèse, Paris, 1968, n° 1038, 52 p.)
- LAMY (P.) et coll. — Le syndrome de Lyell. A propos d'une nouvelle observation. (*Ann. Méd. Nancy*, janvier 1964, 3, 54-60.)
- LANCELOTTI (M.). — Syndrome de Lyell chez le brûlé. (*Minerva Derm.*, novembre 1965, 40, n° 11, 440-443.)
- LANG (R.) et WALKER. — An unusual bullous eruption. (*South African M.J.*, 1956, 30, 97.)
— Toxic epidermat necrolysis: report of four cases. (*South African M.J.*, 1957, 31, 713.)
- LAPINE (Mme). — Un cas de maladie de Lyell par le nozinan. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1968, 75, n° 3, 408.)
- LARCAN (A.) et HURIET (C.). — Toxidermie bulleuse exfoliante mortelle, semblant due à l'emploi d'un nouveau sulfamide. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1961, 68, 656.)
- LOWNEY (E.D.), BAUBLIS (J.V.), KREYE (G.M.), HARREL (E.R.) et MC KENZIE (A.R.). — Syndrome de la peau squameuse (nécrolyse toxique épidermique de Lyell) chez les jeunes enfants. (*Arch. of Derm.*, avril 1967, 95, n° 4, 359-369.)
- LYELL (A.). — Nécrolyse épidermique toxique: éruption ressemblant à une desquamation de la peau. (*Brit. J. Derm.*, novembre 1956, 68, n° 11, 355-361.)
— Revue de la nécrolyse épidermique toxique en Angleterre. (*Brit. J. Derm.*, décembre 1967, 79, n° 12, 662-671.)
- LYELL (A.), DICK (H.M.) et ODALEXANDER (J.). — Epidémie de nécrolyse toxique épidermique associée au staphylocoque. (*Lancet*, 19 avril 1969, 1, n° 7599, 787-790.)

- MALLET (R.). — Syndrome de Lyell. (*Journ. Péd. Paris*, 1963, 107 ; — in *Internat. Méd. Dig.*, mars 1964, 80, n° 3, 112.)
- MARTIN-BEARE (J.). — Manifestations cliniques de la nécrose épidermique toxique. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, mars-avril 1964, 71, n° 2, 273-274.)
- MASSÉ (R.). — Aspect médico-légal du syndrome de Lyell. (*Méd. Lég.*, avril 1968, 1, n° 2, 184-185.)
- MASTELLA (G.), MARCER (V.) et DATTOLI (R.). — Le syndrome de Lyell. (*Fracastoro*, mai-juin 1968, 61, n° 3, 298-304.)
- MATHÉ (P.) et coll. — Syndrome de Lyell. Etiologie médicamenteuse : rôle probable du chloramphénicol. (*J. Méd. Bordeaux*, août 1965, 142, n° 8, 1367-1376.)
- MAUPETIT (J.), MALEVILLE (J.) et MAS (J.). — Maladie de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, janvier-mars 1962, 69, n° 1, 100-101.)
- MERKLEN (F.P.) et GALISTIN (P.). — Recherches virologiques dans un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse (ectodermose érosive pluri-orificielle avec syndrome de Lyell). (*Rev. Path. Comparée*, janvier 1967, 67, n° 1, 27-29.)
- MESSARITAKIS (J.). — La nécrolyse épidermique toxique de l'enfant (à propos de 4 cas). (*Ann. Paed.*, 1966, 207, n° 4, 236-246, résumé français.)
- MILLIET (A.). — A propos de deux cas de syndrome de Lyell. (*Thèse*, Lyon, 1967, 47 p. ; — in *Lyon Méd.*, 1^{er} octobre 1967, 98, n° 40, 626.)
- MINKOWITZ (S.). — Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). (*Arch. of Int. Med.*, octobre 1965, 116, n° 4, 515-517.)
- MONCKTON COPEMAN (P.W.). — Nécrolyse toxique épidermique due à une hypersensibilité cutanée au monosulfiram. (*Brit. Med. J.*, 9 mars 1968, 1, n° 5592, 623-624.)
- MONTASTIER (R.). — A propos d'un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse (syndrome de Lyell) et recherche sur son étiologie virale. (*Thèse*, Paris, 1964, n° 20, 43 p.)
- NIEDERLE (J.). — Epidermolyse toxique aiguë (syndrome de Lyell). (*Deutsche Med. Wschr.*, 17 mai 1968, 93, n° 20, 1005-1013.)
- OHLENSCHLAEGER (K.). — Nécrolyse toxique épidermique (Lyell) et maladie de Stevens-Johnson. (*Acta Derm. Venereol.*, 1966, 46, n° 2-3, 205-209.)
- OMULECKI (A.), WRANICZ (A.) et MAZUREK (A.). — Un cas de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). (*Polski Tygod. Lek.*, 1965, 20, n° 25, 934-935.)

- ORBANESA (J.), POZUETA (A.L.) et DE CASTRO TORRES (A.). — Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). (*Rev. Clin. Españ.*, octobre 1967, 107, n° 1, 24-30.)
- PASS (F.) et DOBSON (R.L.). — Epidermolyse bulleuse acquise : une affection du tissu conjonctif du derme. (*Arch. of Derm.*, mars 1965, 91, n° 3, 219-223.)
- PEIRONE (F.). — Syndrome de Lyell chez l'enfant. Aspects nosographiques. (*Minerva Med.*, 8 septembre 1967, 58, n° 72, 3091-3094.)
- PESCH (K.J.) et WESSING (A.). — Modifications oculaires dans le syndrome de Lyell. (*Ophthalmologica*, 1967, 153, n° 2, 81-92, résumé français.)
- PONZONE (A.). — L'épidermolyse bulleuse congénitale (présentation d'un cas). (*Minerva Ped.*, 10 mars 1966, 18, n° 8, 425-431.)
- PERS (M.). — Greffe cutanée dans un cas d'épidermolyse bulleuse. (*Acta Chir. Scand.*, mars 1965, 129, n° 3, 333-339.)
- POTTER (B.), AUERBACH (R.) et LORINCZ (A.L.). — La nécrolyse épidermique toxique. Le pemphigus aigu. (*Arch. of Derm.*, décembre 1960, 82, n° 6, 903-907.)
- RAMENGHI (M.). — Considérations sur un cas d'épidermolyse aiguë type Lyell. (*La Pediatria*, janvier-février 1967, 75, n° 1, 135-148.)
- REICH (A.L.) et VOGEL (P.G.). — Syndrome de Lyell. Syndrome de la peau « écaillée ». (*Münch. Med. Wschr.*, 31 octobre 1969, 111, n° 44, 2258-2266.)
- REICHENBERGER (M.). — Phénomène de cellule L.E. sanguine dans le syndrome de Lyell. (*Hautartz.*, juillet 1965, 16, n° 7, 318-320.)
- RIMBAUD (P.) et MEYNADIER (J.). — Le syndrome de Lyell. (*J. Méd. Montpellier*, mars 1969, 4, n° 3, 125-131.)
- ROCKL (H.) et SPANN (W.). — Epidermolyse aiguë toxique (syndrome de Lyell). (*Hautarzt*, décembre 1963, 14, n° 12, 536-540.)
- ROLLIER (R.) et BOCCARA (H.). — Nécro-épidermolyse bulleuse toxique, dite « maladie de Lyell ». Aspects histologiques. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, mai-juin 1964, 71, n° 3, 321-324.)
- ROOK (A.). — Toxic epidermal necrolysis (Lyell). (*Arch. Belges de Derm. et Syph.*, 1957, 13, 391.)
- ROSTENBERG (A.) et FAGELSON (H.J.). — Eruptions médicamenteuses menaçant la vie. (*J.A.M.A.*, 8 novembre 1965, 194, n° 6, 660-662.)

- ROUSSELOT (R.) et LABRAM (C.). — Syndrome de Lyell. Guérison par antibio-corticothérapie. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, septembre-octobre 1964, 71, n° 5, 672-674.)
- SAINT-ANDRÉ (P.), BIOT (J.), VAN HOVE (R.) et SIGNORET (R.). — Syndrome de Lyell. Guérison avec persistance de vastes macules pigmentées sur tout le corps redevenant érythémateuses après l'absorption d'optalidon. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, septembre-novembre 1966, 73, n° 5, 507.)
- SAMUELS (M.J.). — Nécrolyse toxique épidermique. (*Brit. J. Derm.*, décembre 1967, 79, n° 12, 672-677.)
- SARAUX (H.), CHIGOT (P.L.), CHASSAGNE (P.) et DEVAUX (J.P.). — Manifestations oculaires au cours du syndrome de Lyell. A propos de 3 cas survenus après emploi de sulfamides. (*Bull. Soc. Opht. France*, novembre 1965, 65, n° 11, 915-919.)
- SCHREIBER (G.). — Le syndrome de Lyell. Nécrolyse épidermique toxique. (*Presse Méd.*, 23 mars 1963, 71, n° 14, 724.)
- SCHUPPLI (R.). — Limite du syndrome de Lyell. (*Hautarzt*, novembre 1967, 18, n° 11, 518-521.)
- SCHWALB (E.). — Nécrolyse épidermique toxique. (*New York State J. Med.*, 1^{er} mars 1967, 67, n° 5, 721-723.)
- SIMERAY (A.). — Syndrome de Lyell après pénicillinothérapie ; existence d'une sensibilisation antérieure à la pénicilline. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, septembre-octobre 1964, 71, n° 5, 605-608.)
- SIMERAY (A.) et FLATTOT. — Nouveau cas de syndrome de Lyell par sulfaméthoxypyridazine (sultirène). (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, juin-juillet 1962, 69, n° 3, 575-576.)
- SITZMANN (F.C.), KASPER (W.) et SCHUCH (P.). — Tableau d'épidermolyse toxique aiguë chez l'enfant par intolérance aux médicaments. Rapport de 4 cas personnels. (*Zschr. Kinderh.*, 1967, 100, n° 2, 101-112.)
- SOLTERMANN (W.). — Toxic epidermal necrolysis (Lyell) new syndrome or specially severe form of allergoderma ? (*Dermatologica*, 1959, 118, 265.)
- SPIRITO (L.). — Action cytotoxique du sérum du sujet porteur d'épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell). Présentation de 2 cas. (*Minerva Ped.*, 10 mars 1969, 21, n° 10, 402-407.)
- SWEETNAM (W.P.), BARLOW (A.J.E.) et DENNISS (R.G.). — Nécrolyse épidermique toxique à la naissance. (*Arch. Dis. Child.*, octobre 1964, 39, n° 207, 517-518.)

- TÉMINÉ (P.), PRIVAT (Y.) et POIRIER (J.). — Syndrome de type Lyell. Rôle de la phénolphtaléine. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, mai-juin 1966, 73, n° 3, 305-306.)
- THOMASSON (J. DE). — Syndrome de Lyell. (*E.M.C.*, « Urgences », F.2, 250.35, A.10.)
- THOREL (F.). — Eruption pemphigoïde rapidement mortelle. Intolérance médicamenteuse possible ? (syndrome de Lyell). (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, janvier-mars 1961, 68, n° 1, 78-83.)
- TONI (E. DE Jr). — Le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et ses rapports avec le syndrome pluri-orificiel de Stevens-Johnson. Attribution de deux syndromes à l'emploi de certains médicaments aussi, en particulier, aux sulfamides à action retardée. (*Minerva Ped.*, 3 novembre 1962, 14, 1202-1218.)
- TYSON (R.G.), USHINSKI (S.C.) et KISILEVSKY (R.). — Nécrolyse épidermique toxique. (*Am. J. Dis. Child.*, avril 1966, 111, n° 4, 386-392.)
- VERDAGUER (S.), GARNUNG (H.) et LARRIBET (P.). — Ectodermose pluri-orificielle (syndrome de Stevens-Johnson), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) et virus A.P.C. (*J. Méd. Bordeaux*, mars 1964, 141, n° 3, 395-404.)
- VISSIAN (L.), MARTIN (J.) et VAILLAUD (J.C.). — Syndrome de Lyell observé au cours d'un traitement immuno-suppresseur. (*Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1968, 75, n° 5, 570-573.)
- WECHSELBERG (K.). — Ectodermose polymorphe et syndrome de Lyell. (*Mtschr. Kinderh.*, avril 1969, 117, n° 4, 205-207.)
- WIDMER (U.) et MORBIDELLI (R.). — Etude du syndrome de Lyell à l'aide de rapports de cas. (*Minerva Ped.*, 29 décembre 1967, 19, n° 52, 2349-2353.)
- WILK (F.) et SCHOLZ (R.). — Erythème exsudatif multiforme et syndrome de Lyell. (*Wien. Med. Wschr.*, 17 août 1968, 118, n° 33-35, 663-668.)
- WORINGER (F.), ROUSSEAU (J.) et LÉVY (J.F.). — Syndrome de Lyell. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1962.)
- WORINGER (F.), ROUSSEREAU (J.) et LÉVY (J.F.). — *Bull. Soc. Franç. Derm.*, avril-mai 1962, 69, n° 2, 373-374.
- ZAK (F.G.), FELLNER (M.J.) et GELLER (A.J.). — Nécrose épidermique toxique (Lyell). Syndrome de brûlure cutanée. (*Ann. J. Med.*, juillet 1964, 37, n° 1, 140-146.)

- ZINA (G.) et BONU (G.). — Allergie vasculo-nécrotique cutanée par médicaments topiques. (*Ann. Derm. Syph.*, novembre-décembre 1963, 90, n° 6, 587-592.)
- ZUCCOLI (A.). — Allergodermie combustiforme. Contribution clinique (syndrome de Lyell). (*Ophthalmologica*, 1968, 156, n° 3, 208-217, texte français.)
- X... — Réactions médicamenteuses contraires et évaluation du Comité australien des Médicaments. (*Med. J. Australia*, 25 juillet 1964, 51, n° 4, 153-154.)
- X... — Nécrolyse épidermique toxique. (*Med. J. Australia*, 14 septembre 1963, 50, n° 11, 461-462.)
- X... — Un accident grave de la chimiothérapie : la nécrolyse épidermique aiguë. (*Méd. et Hyg.*, 16 mars 1966, 24, n° 725, 265.)

